

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

Requested Patent: EP0016371A1

Title:

UREA DERIVATIVES, PROCESS AND INTERMEDIATES FOR THEIR
PREPARATION, MEDICAMENTS CONTAINING SUCH A UREA DERIVATIVE AND
ITS THERAPEUTICAL USE. ;

Abstracted Patent: EP0016371 ;

Publication Date: 1980-10-01 ;

Inventor(s): HUNKELER WALTER DR; KYBURZ EMILIO DR ;

Applicant(s): HOFFMANN LA ROCHE (CH) ;

Application Number: EP19800101097 19800305 ;

Priority Number(s): CH19800000171 19800110; CH19790002415 19790314 ;

IPC Classification: C07D409/12; C07D333/36; A61K31/38; A61K31/415 ;

Equivalents:

AU5628380, DK108780, ES8103737, FI800559, GR66630, MC1317, NO800720,
PT70949

ABSTRACT:

The urea derivatives of the formula in which R is 2-thienyl, 3-thienyl or 5-halogeno-3-thienyl, have very low toxicity and a selective anxiolytic action without having the muscle-relaxant and sedative properties normally present with anxiolytics, and are accordingly suitable for the treatment or prevention of anxiety states. They can be obtained by reacting creatinine with an appropriate isocyanatothiophene.



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets

⑪ veröffentlichtsnummern:

0 016 371

A1

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑬ Anmeldenummer: 80101097.6

⑮ Int. Cl. 3: C 07 D 409/12

⑭ Anmeldetag: 05.03.80

C 07 D 333/36, A 61 K 31/38
A 61 K 31/415

⑩ Priorität: 14.03.79 CH 2415/79
10.01.80 CH 171 80

⑯ Anmelder: F.HOFFMANN-LA ROCHE & CO.
Aktiengesellschaft

CH-4002 Basel(CH)

⑪ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
01.10.80 Patentblatt 80:20

⑰ Erfinder: Hunkeler, Walter, Dr.
Im Stigler 32
CH-4465 Magden(CH)

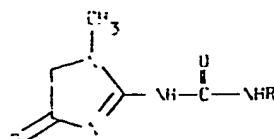
⑫ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LU NL SE

⑱ Erfinder: Kyburz, Emilio, Dr.
Unterer Rebbergweg 127
CH-4153 Reinach(CH)

⑲ Vertreter: Kellenberger, Marcus, Dr. et al.
Grenzacherstrasse 124 Postfach 601
CH-4002 Basel(CH)

⑳ Neue Harnstoffderivate, Verfahren und Zwischenprodukte zu deren Herstellung und Arzneimittel enthaltend ein solches Harnstoffderivat sowie die Verwendung eines solchen Harnstoffderivates bei der Bekämpfung von Krankheiten.

㉑ Die Harnstoffderivate der nachstehenden Formel



worin R 2-Thienyl, 3-Thienyl oder 5-Halogen-3-thienyl bedeutet.

weisen bei einer sehr geringen Toxizität eine selektive anxiolytische Wirkung auf, ohne dass sie die bei Anxiolytica normalerweise vorhandenen muskelrelaxierenden und sedierenden Eigenschaften besitzen, und eignen sich demnach für die Behandlung oder Verhutung von Angstzuständen. Sie können erhalten werden, indem man Kreatinin mit einem entsprechenden Isocyanatothiophen umsetzt.

EP 0 016 371 A1

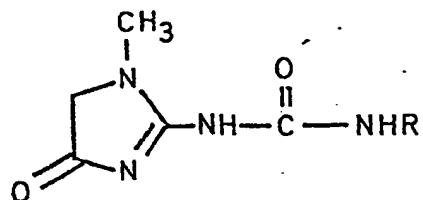
-1-

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel, Schweiz

RAI 4008/300

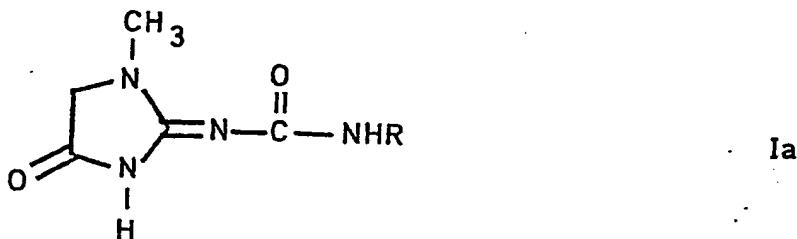
Neue Harnstoffderivate, Verfahren und Zwischenprodukte zu deren Herstellung und Arzneimittel enthaltend ein solches Harnstoffderivat sowie die Verwendung eines solchen Harnstoffderivates bei der Bekämpfung von Krankheiten.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Harnstoffderivate. Im speziellen betrifft sie 1-(1-Methyl-4-oxo-2-imidazolin-2-yl)-3-thienyl-harnstoffe der allgemeinen Formel



worin R 2-Thienyl, 3-Thienyl oder 5-Halogen-3-thienyl bedeutet.

Die Verbindungen der obigen Formel I können auch in der tautomeren Form der allgemeinen Formel

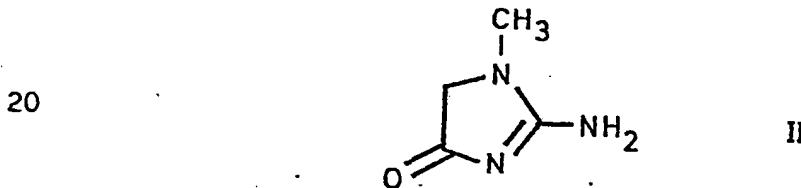


worin R die oben abgegebene Bedeutung besitzt,
5 existieren.

Der in dieser Beschreibung verwendete Ausdruck "Halogen" umfasst die vier Halogene Fluor, Chlor, Brom und Jod, wobei Chlor und Brom bevorzugt sind; besonders bevorzugt ist Chlor.

10 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die Harn-
stoffderivate der obigen Formel I, deren Herstellung und
Zwischenprodukte zu deren Herstellung, ferner Arzneimittel,
enthaltend ein Harnstoffderivat der obigen Formel I und die
Herstellung solcher Arzneimittel sowie die Verwendung eines
15 Harnstoffderivates der obigen Formel I bei der Bekämpfung
bzw. Verhütung von Krankheiten.

Die Harnstoff derivate der obigen Formel I können erfindungsgemäss dadurch hergestellt werden, dass man Kreatinin der Formel



mit einem Isocyanatothiophen der allgemeinen Formel

OCN-R

III

worin R die oben angegebene Bedeutung besitzt,
umsetzt.

Kreatinin der obigen Formel II wird nach an sich
5 bekannten Methoden mit einem Isocyanatothiophen der obigen
Formel III umgesetzt. Bei dieser Umsetzung arbeitet
man zweckmässigerweise mit etwa äquimolaren Mengen der
beiden Ausgangsstoffe. Die Umsetzung wird vorzugsweise
in einem wasserfreien inerten aprotischen polaren
10 organischen Lösungsmittel durchgeführt. Beispiele ge-
eigneter Lösungsmittel sind Aether, wie Tetrahydrofuran
oder Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Hexa-
methylphosphorsäuretriamid und dergleichen. Nach beend-
eter Umsetzung wird das Produkt durch Zusatz von kaltem
15 Wasser zum Reaktionsgemisch ausgefällt. Das Rohprodukt
kann dann durch Umkristallisation aus einem Lösungsmittel
gereinigt werden.

Beim als Ausgangsmaterial verwendeten Kreatinin der
obigen Formel II handelt es sich um eine bekannte Verbin-
20 dung. Von den unter die obige Formel III fallenden Ver-
bindungen ist das 2-Isocyanatothiophen bekannt, während
die übrigen Verbindungen noch neu und ebenfalls Gegen-
stand der vorliegenden Erfindung sind. Die noch neuen 3-
Isocyanatothiophene können in zur Herstellung des bekann-
25 ten 2-Isocyanatothiophens analoger Weise hergestellt wer-
den, zweckmässig ausgehend von einer Thiophen-3-carbon-

säure, welche in an sich bekannter Weise in ein reaktionsfähiges Derivat, z.B. das entsprechende Säurechlorid, übergeführt wird, welches ebenfalls in an sich bekannter Weise durch Umsetzen mit Natriumazid und anschliessendem Erhitzen 5 in das erwünschte 3-Isocyanatothiophen übergeführt wird, wobei die als Zwischenprodukte auftretenden reaktionsfähigen Derivate, z.B. die Säurechloride, und Säureazide nicht isoliert werden müssen. Auch das 3-Isocyanatothiophen braucht vor dessen Ueberführung in das entsprechende Harnstoffderivat der obigen Formel I nicht isoliert zu werden. Bei den 10 Thicphen-3-carbonsäuren handelt es sich um bekannte Verbindungen.

Die Harnstoffderivate der obigen Formel I sind wertvolle Arzneimittel und können insbesondere als 15 Anxiolytika verwendet werden. Die Verbindungen der obigen Formel I weisen nur eine sehr geringe Toxizität auf, und es hat sich gezeigt, dass sie eine sehr selektive anxiolytische Wirkung besitzen, ohne dass sie die bei Anxiolytika normalerweise vorhandenen muskelrelaxierenden 20 und sedierenden Eigenschaften besitzen. Die anxiolytische Wirkung wurde im nachstehend beschriebenen Tierversuch experimentell nachgewiesen.

Die Testapparatur ist eine Eintasten-Skinnerbox mit Futterpillengeber.

25 Während 3 einstündigen Vorversuchen (an drei verschiedenen Tagen) werden hungrige weibliche Füllinsdorfer Ratten (SPF, 190-230 g) darauf trainiert, die Taste des Futterpillengebers zu drücken, um Futterpillen von je 45 mg zu erhalten (jeder Tastendruck wird belohnt); 30 im dritten Vorversuch erreichen die Ratten eine Rate von 150-200 Tastenbetätigungen pro Stunde.

In einem vierten Vorversuch wird jede durch Tastendruck hervorgerufene Pillenbelohnung mit einem kurzen elektrischen Fuss-Schock (1,0 mA) kombiniert. Die Ratten, welche mit dieser Konflikt-Situation konfrontiert sind,

5 betätigen anfangs noch etwa 5-10mal die Drucktaste und hören dann aus Angst gänzlich auf.

In einem fünften Vorversuch können die Ratten die Taste des Futterpillengebers wieder ohne zusätzlichen Fuss-Schock drücken, wobei wiederum eine Rate von 150-

10 200 Tastenbetätigungen pro Stunde erreicht wird.

In einem sechsten Vorversuch wird eine Selektion der Testtiere durchgeführt. Den Testtieren werden eine halbe Stunde vor Beginn dieses Vorversuches peroral 10 mg/kg Chlordiazepoxid verabreicht; jede Pillenbe-

15 lohnung wird wiederum mit einem Fuss-Schock kombiniert (Konflikt). Nur Ratten, die in diesem Vorversuch eine Rate von 20-50 Tastenbetätigungen erreichen (vgl. die 5-10 Tastenbetätigungen im vierten Vorversuch) werden als geeignete Testtiere für die Prüfung von potentiel-
20 len Anxiolytika behalten. Die Eliminationsrate in diesem Vorversuch beträgt 5%.

Im Hauptversuch werden zur Prüfung der potentiel-
len Anxiolytika pro Substanz und pro Dosis in der Regel 8 Ratten eingesetzt. Eine unbehandelte Kontrollgruppe

25 ist nicht erforderlich, da jedes Tier als seine eigene Kontrolle dient. Die Testsubstanzen, welche in einem Gemisch von destilliertem Wasser (10 ml) und Tween 80 (2 Tropfen) gelöst oder suspendiert sind, werden den Tieren mit Hilfe einer Schlundsonde eine halbe Stunde vor dem
30 einstündigen Hauptversuch verabreicht. Während des Haupt-

versuchs, in welchem bei jedem Tastendruck die Pillenbelohnung mit einem Fuss-Schock kombiniert ist (Konflikt), wird die Rate der Tastenbetätigungen pro Stunde registriert.

5 Die erste signifikant anxiolytisch wirksame Dosis wird mit dem Wilcoxon-Test (Vergleich von Paaren) bestimmt, indem die Anzahl der Tastenbetätigungen im Hauptversuch (Fuss-Schock, nach Vorbehandlung durch Testsubstanz) mit der Anzahl der Tastenbetätigungen im Kontrollversuch (Fuss-Schock, nach Vorbehandlung mit Kochsalzlösung) direkt verglichen wird.

15 Im vorstehend beschriebenen Versuch beträgt die erste signifikant anxiolytisch wirksame Dosis für den 1-(5-Chlor-3-thienyl)-3-(1-methyl-4-oxo-2-imidazolin-2-yl)harnstoff, den 1-(1-Methyl-4-oxo-2-imidazolin-2-yl)-3-(3-thienyl)harnstoff bzw. den 1-(1-Methyl-4-oxo-2-imidazolin-2-yl)-3-(2-thienyl)harnstoff 3 mg/kg, 10 mg/kg bzw. 30 mg/kg.

20 Hingegen zeigen die beiden unsubstituierten Verbindungen im maximalen und minimalen Elektroschock, im Versuch am Rotierstab, beim Kamintest, beim Antipentetrazoltest und beim 3-Mercaptopropionsäure-Test (jeweils an der Maus) bis zu einer Dosis von 300 mg/kg keinerlei Aktivität; die 5-Chlorverbindung zeigt im maximalen Elektroschock eine ED_{50} von > 100 mg/kg und beim 3-Mercaptopropionsäure-Test eine ED_{50} von 76 mg/kg, während diese Verbindung im Versuch am Rotierstab, beim Kamintest und beim Antipentetrazoltest ebenfalls bis zu einer Dosis von 300 mg/kg keinerlei Aktivität besitzt. Bei den oben genannten Versuchen handelt es sich um allgemein bekannte Standardmethoden zur Bestimmung von sedierender und muskelrelaxierender Wirkung.

Die Harnstoffderivate der obigen Formel I können als Heilmittel, z.B. in Form pharmazeutischer Präparate, Verwendung finden. Die pharmazeutischen Präparate können oral, z.B. in Form von Tabletten, Lacktabletten, Dragées,

5 Hart- und Weichgelatinekapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch rektal, z.B. in Form von Suppositorien, oder parenteral, z.B. in Form von Injektionslösungen, erfolgen.

10 Zur Herstellung von Tabletten, Lacktabletten, Dragées und Hartgelatinekapseln können die Harnstoffderivate der obigen Formel I mit pharmazeutisch inerten, anorganischen oder organischen Excipientien verarbeitet werden. Als solche Excipientien kann man z.B. für Tabletten, Dragées und Hartgelatinekapseln Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze etc. verwenden.

15

Für Weichgelatinekapseln eignen sich als Excipientien z.B. vegetabile Oele, Wachse, Fette, halbfeste und flüssige Polyole etc..

20 Zur Herstellung von Lösungen und Sirupen eignen sich als Excipientien z.B. Wasser, Polyole, Sacharose, Invertzucker, Glucose und dergleichen.

25 Für Injektionslösungen eignen sich als Excipientien z.B. Wasser, Alkohole, Polyole, Glycerin, vegetabile Oele etc..

Für Suppositorien eignen sich als Excipientien z.B. natürliche oder gehärtete Oele, Wachse, Fette, halbfüssige oder flüssige Polyole und dergleichen.

Die pharmazeutischen Präparate können daneben noch Konservierungsmittel, Lösevermittler, Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Emulgiermittel, Süßmittel, Färbemittel, Aromatisierungsmittel, Salze zur Veränderung 5 des osmotischen Druckes, Puffer, Ueberzugsmittel oder Antioxydantien enthalten. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle Stoffe enthalten.

Eine geeignete pharmazeutische Dosierungseinheit kann etwa 0,5-50 mg, vorzugsweise 1-30 mg, einer Verbindung der obigen Formel I enthalten. Die Dosierung kann innerhalb weiter Grenzen variieren und ist natürlich 10 in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Im allgemeinen dürfte bei oraler Verabreichung eine Tagesdosis von etwa 0,01 mg/kg bis etwa 2 mg/kg 15 angemessen sein. Diese Dosen sind jedoch lediglich im Sinne von Beispielen aufzufassen; die spezifische Dosierung muss in jedem Fall den individuellen Bedürfnissen angepasst werden.

In den nachfolgenden Beispielen, welche die vorliegende Erfindung illustrieren, ihren Umfang jedoch 20 in keiner Weise einschränken sollen, sind sämtliche Temperaturen in Celsius-Graden angegeben.

- 9 -

Beispiel 1

Eine Suspension von 3,20 g (25,6 mMol) 2-Isocyanato-thiophen und 2,90 g (25,6 mMol) Kreatinin in 25 ml wasserfreiem Dimethylformamid wird zunächst während 2 Stunden 5 bei Raumtemperatur und danach während 1 1/2 Stunden bei 55° gerührt. Anschliessend giesst man das Reaktionsgemisch auf Wasser und filtriert die gebildeten Kristalle ab. Umkristallisation des Rückstandes aus Acetonitril liefert reinen 1-(1-Methyl-4-oxo-2-imidazolin-2-yl)-3-(2-thienyl)-10 harnstoff, welcher unter Zersetzung bei 191-193° schmilzt.

Beispiel 2

Eine Suspension von 2,20 g (17,6 mMol) 3-Isocyanato-thiophen und 2,03 g (17,6 mMol) Kreatinin in 20 ml wasserfreiem Dimethylformamid werden zunächst während 2 Stunden 15 bei Raumtemperatur und danach während 3 Stunden bei 90° gerührt. Anschliessend giesst man das Reaktionsgemisch auf Wasser und filtriert die gebildeten Kristalle ab. Umkristallisation des Rückstandes aus Aceton liefert reinen 1-(1-Methyl-4-oxo-2-imidazolin-2-yl)-3-(3-thienyl)-20 harnstoff, welcher unter Zersetzung bei 199-201° schmilzt.

Das als Ausgangsmaterial verwendete 3-Isocyanato-thiophen kann wie folgt hergestellt werden:

21,1 g (165 mMol) Thiophen-3-carbonsäure werden mit 36 ml (495 mMol) Thionylchlorid während einer Stunde 25 zum Rückfluss erhitzt. Danach wird das überschüssige Thionylchlorid am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Destillation des Rückstandes am Wasserstrahlvakuum liefert Thiophen-3-carbonsäurechlorid, Sdp. 72-74°/14,3 mbar.

22,56 g (154 mMol) Thiophen-3-carbonsäurechlorid werden in 400 ml Aceton gelöst, auf -5° gekühlt und bei dieser Temperatur tropfenweise mit einer Lösung von 11,0 g (164 mMol) Natriumazid in 30 ml Wasser versetzt.

5 Anschliessend röhrt man das Reaktionsgemisch während einer Stunde bei 0°. Dann versetzt man das Reaktionsgemisch mit 1 l Wasser, extrahiert mehrmals mit Toluol und wäscht die vereinigten Toluolextrakte mit Wasser. Dann trocknet man die vereinigten Toluolextrakte über Magnesiumsulfat und erhitzt die so getrocknete Lösung während 2 Stunden zum Rückfluss. Danach wird das Lösungsmittel bei maximal 30° und einem Druck von 19,5 mbar am Rotationsverdampfer abgedampft. Destillation des Rückstandes am Wasserstrahlvakuum liefert 3-Isocyanatothiophen,

10 15 Sdp. 45-46°/14,3 mbar.

Beispiel 3

Eine Lösung von 15 g (80 mMol) 5-Chlorthiophen-3-carbonsäureazid in 155 ml abs. Dioxan wird unter Stickstoffatmosphäre 3 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Zum Reaktionsgemisch, welches 5-Chlor-3-isocyanatothiophen enthält, gibt man dann 9,33 g (82,5 mMol) Kreatinin zu und röhrt unter Stickstoffatmosphäre 3 Stunden bei 95°. Das Dioxan wird danach bis auf 20 ml abgedampft, und der Rückstand mit 150 ml Wasser versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene kristalline Produkt wird dann abfiltriert und zweimal aus Aceton unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert, wobei man reinen 1-(5-Chlor-3-thienyl)-3-(1-methyl-4-oxo-2-imidazolin-2-yl)harnstoff erhält, welcher bei 190-191° schmilzt.

30 Das als Ausgangsmaterial verwendete 5-Chlorthiophen-3-carbonsäureazid kann wie folgt hergestellt werden:

15 g (92,3 mMol) 5-Chlorthiophen-3-carbonsäure werden in 70 ml abs. Aceton gelöst, mit 9,7 g (95,9 mMol) Triäthylamin versetzt und auf 0° gekühlt. Dann werden 15 g (0,14 Mol) Chlorameisensäureäthylester zugetropft und noch 1/2 Stunde bei 0° gerührt. Danach werden ebenfalls bei 0° 9,3 g (0,14 Mol) Natriumazid in 24 ml Wasser zugetropft, und das Reaktionsgemisch noch 1 Stunde bei 0° weitergerührt. Das ausfallende Triäthylaminhydrochlorid wird abfiltriert und mit Aceton nachgewaschen. Das 10 Filtrat wird bis zur Phasentrennung eingeengt. Danach wird die organische Phase abgetrennt, und die wässrige Phase noch dreimal mit je 100 ml Methylenechlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und bei einer maximalen Badtemperatur von 30° 15 zur Trockene eingedampft. Umkristallisation des Rückstandes aus n-Hexan liefert reines 5-Chlorthiophen-3-carbonsäureazid, welches bei 54° schmilzt.

Beispiel A

	Herstellung von Kapseln	pro Kapsel
20	1-(1-Methyl-4-oxo-2-imidazolin-2-yl)-3-(3-thienyl)harnstoff	10 mg
	Milchzucker	165 mg
	Maisstärke	30 mg
	Talk	5 mg
25	Kapselinhalt total	210 mg

Der Wirkstoff, der Milchzucker und die Maisstärke werden zunächst in einem Mischer und dann in einer Zerkleinerungsmaschine vermengt. Man bringt das Gemisch wieder in den Mischer zurück, gibt den Talk zu und vermengt 30 gründlich. Das Gemisch wird maschinell in Hartgelatinekapseln abgefüllt.

- 12 -

Beispiel B

	Herstellung von Tabletten	pro Tablette
	1-(1-Methyl-4-oxo-2-imidazolin-2-yl)-3-(3-thienyl)harnstoff	10,0 mg
5	Milchzucker	129,0 mg
	Maisstärke	50,0 mg
	Gelatinierte Maisstärke	8,0 mg
	Calciumstearat	3,0 mg
	Totalgewicht	200,0 mg

10 Der Wirkstoff, der Milchzucker, die Maisstärke und die gelatinierte Maisstärke werden innig miteinander vermischt. Die Mischung wird durch eine Zerkleinerungs-maschine passiert und anschliessend mit Wasser zu einer dicken Paste befeuchtet. Die feuchte Masse wird durch ein
 15 Sieb passiert. Das feuchte Granulat wird bei 45° getrocknet. Das getrocknete Granulat wird mit dem Calciumstearat gründlich vermischt. Das Granulat wird nun zu Tabletten von einem Gewicht von 200 mg und einem Durchmesser von etwa 8 mm gepresst.

20

Beispiel C

	Herstellung von Suppositorien	pro Supp.
	1-(1-Methyl-4-oxo-imidazolin-2-yl)-3-(3-thienyl)harnstoff	0,010 g
	Cacaobutter (Smp 36 bis 37°)	1,245 g
25	Carnauba-Wachs	0,045 g
	Für ein Suppositorium von	1,3 g

Cacaobutter und Carnauba-Wachs werden in einem Glas- oder Stahlgefäß geschmolzen, gründlich vermischt und auf 45° abgekühlt. Hierauf gibt man den fein pulverisierten Wirkstoff zu und röhrt, bis er vollständig 5 dispersiert ist. Man gießt die Mischung in Suppositorienformen geeigneter Grösse, lässt abkühlen, nimmt dann die Suppositorien aus den Formen und verpackt sie einzeln in Wachspapier oder Metallfolien.

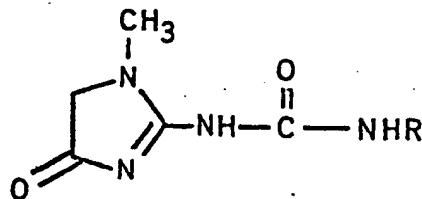
Beispiel D

	Herstellung von Tabletten	pro Tablette
10		
	1-(5-Chlor-3-thienyl)-3-(1-methyl-4-oxo-2-imidazolin-2-yl)harnstoff	2,0 mg
15	Milchzucker	100,0 mg
	Maisstärke	67,5 mg
	Magnesiumstearat	0,5 mg
	Totalgewicht	170,0 mg

Der Wirkstoff, der Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden gemischt, gesiebt, mit Maisstärke- 20 Wasser-Kleister verarbeitet, granuliert, getrocknet und gesiebt. Das Granulat wird mit dem Magnesiumstearat gemischt und zu Tabletten à 170 mg und geeigneter Grösse verpresst.

Patentansprüche

1. Harnstoffderivate der allgemeinen Formel

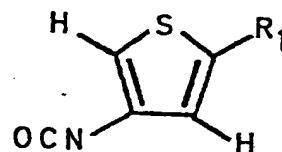


worin R 2-Thienyl, 3-Thienyl oder 5-Halogen-
5-thienyl bedeutet.

2. Harnstoffderivate gemäss Anspruch 1, worin
R 2-Thienyl oder 3-Thienyl bedeutet.

3. Harnstoffderivat gemäss Anspruch 1, worin
R 5-Chlor-3-thienyl bedeutet.

10 4. Isocyanatothiophenderivate der allgemeinen
Formel



worin R₁ Wasserstoff oder Halogen bedeutet.

0016371

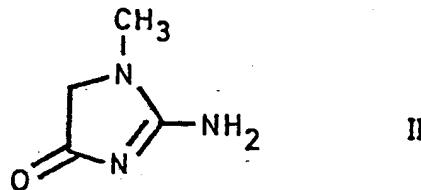
- 15 -

5. Harnstoffderivate gemäss einem der Ansprüche 1 bis 3 als pharmazeutische Wirkstoffe.

6. Harnstoffderivate gemäss einem der Ansprüche 1 bis 3 als Anxiolytika.

- 16 -

7. Verfahren zur Herstellung von Harnstoff-
derivaten gemäss einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch
gekennzeichnet, dass man Kreatinin der Formel



mit einem Isocyanatothiophen der allgemeinen Formel

5

OCN-R

III

worin R 2-Thienyl, 3-Thienyl oder 5-Halogen-
3-thienyl bedeutet,
umsetzt.

8. Arzneimittel enthaltend ein Harnstoffderivat
gemäss einem der Ansprüche 1 bis 3.

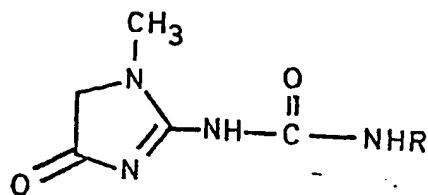
9. Anxiolytikum enthaltend ein Harnstoffderivat
gemäss einem der Ansprüche 1 bis 3.

10. Verwendung eines Harnstoffderivates gemäss
einem der Ansprüche 1 bis 3 bei der Bekämpfung bzw.
Verhütung von Krankheiten.

11. Verwendung eines Harnstoffderivates gemäss
5 einem der Ansprüche 1 bis 3 bei der Bekämpfung von
Angstzuständen.

Patentansprüche "für Oesterreich"

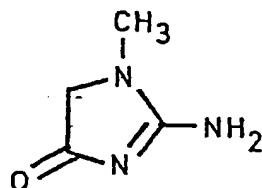
1. Verfahren zur Herstellung von Harnstoffderivaten der allgemeinen Formel



I

5 worin R 2-Thienyl, 3-Thienyl oder 5-Halogen-3-thienyl bedeutet,

dadurch gekennzeichnet, dass man Kreatinin der Formel



II

mit einem Isocyanatothiophen der allgemeinen Formel



worin R die oben angegebene Bedeutung besitzt,

umsetzt.

15 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Kreatinin mit 2-Isocyanatothiophen oder 3-Isocyanatothiophen umsetzt.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Kreatinin mit 5-Chlor-3-isocyanatothiophen umsetzt.



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.CI.)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
A	DE - A1 - 2 448 869 (MCNEIL LABORATORIES) --		C 07 D 409/12 C 07 D 333/36 A 61 K 31/38 A 61 K 31/415
A	US - A - 3 983 135 (MCNEIL LABORATORIES) --		
A	US - A - 4 025 517 (MCNEIL LABORATORIES) --		RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int. CL3)
			A 61 K 31/00 C 07 D 333/36 C 07 D 409/12
			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE
			X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patent- familie, übereinstimmendes Dokument
<input checked="" type="checkbox"/>	Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.		
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
Berlin	30-05-1980	FROELICH	